

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD

AN 1996-175705 [18] WPIDS

DNC C1996-056897

TI 1,2,3-Triazole derivs. prepd. - comprises reacting amino cpd. with a hydrazone deriv. under neutral or basic conditions.

DC B02 E23 G02 G05

PA (SAKB) OTSUKA KAGAKU YAKUHI KK

CYC 1

PI JP--08053425 A 19960227 (199618)\*

ADT JP--08053425 A 1994JP-0210362 19940810

PRAI 1994JP-0210362 19940810

AN 1996-175705 [18] WPIDS

AB JP 08053425 A UPAB: 19960510

Prepn. of 1,2,3-triazole derivs. of formula (III) comprises reacting an amino cpd. of formula  $R_1NH_2$  (I), with a hydrazone deriv. of formula (II) under a neutral or basic condition  $R_1$  = opt. halo-substd. lower alkyl, phenyl, benzyl or phenylamino opt. ring substd. by at least one of halo, lower alkyl and lower alkoxy, opt. halo-substd. (lower alkyl)amino, ammonium being formed a salt with an inorganic acid or carboxyl being formed a salt with  $NH_3$ ,  $X$  = halo,  $R_2$ ,  $R_3$  = H or opt. halo-substd. lower alkyl;  $R_4$  = opt. halo-substd. lower alkyl or phenyl opt. ring substd. by at least one of halo, lower alkyl and lower alkoxy.

USE/ADVANTAGE - (III) are intermediates for drugs, colour former is for printing and image treatment and dyes. (III) are simply and safely prepd. with a high yield.

EXAMPLE - To a mixt. of benzylamine (4.28g) and methanol (20 ml) at 20 deg.C with stirring was added dropwise a suspension of 2,2-dichloroacetaldehyde p-toluenesulphonylhydrazone (2.81g) in methanol (15ml) while keeping the mixt. 15-25 deg.C. The mixt. was stirred at 15-25 deg.C for 2 hr. and conc. The residue was dissolved in  $CH_2Cl_2$  and ppte. was filtered. The filtrate was conc. and silica gel chromatographed (ethyl acetate/hexane 1:1) to give 1.56g (98%) 1-benzyl-1,2,3-triazole.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-53425

(43) 公開日 平成8年(1996)2月27日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 249/04	5 0 4			
	5 0 1			
249/06	5 0 1			

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 5 頁)

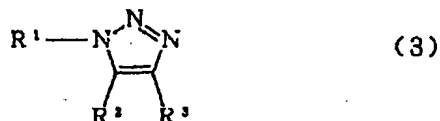
(21) 出願番号	特願平6-210362	(71) 出願人	000206901 大塚化学株式会社 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号
(22) 出願日	平成6年(1994)8月10日	(72) 発明者	朝井 洋明 徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化学株式会社徳島研究所内
		(72) 発明者	河原 一郎 徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化学株式会社徳島研究所内
		(72) 発明者	友滝 善久 徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化学株式会社徳島研究所内
		(74) 代理人	弁理士 田村 巖

(54) 【発明の名称】 1, 2, 3-トリアゾール誘導体の製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 医薬品原料あるいは印刷や画像処理用薬剤の中間体として有用な1, 2, 3-トリアゾール誘導体を簡便な操作で安全かつ高収率にて製造し得る方法を提供する。

【構成】 下記式(1)で表されるアミノ化合物と下記式(2)で表されるヒドラゾン誘導体を中性あるいは塩基性条件下反応させることを特徴とする下記式(3)で表される1, 2, 3-トリアゾール誘導体の製造法。



〔式中、R<sup>1</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基など、Xはハロゲン原子、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は水素原子又はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、R<sup>4</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基などを示す〕

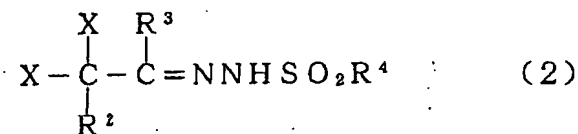
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)で表されるアミノ化合物と式(2)で表されるヒドラゾン誘導体を中性あるいは塩基性条件下反応させることを特徴とする式(3)で表される1,2,3-トリアゾール誘導体の製造法。



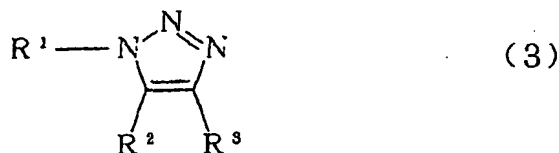
【式中R<sup>1</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいフェニル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいベンジル基又は、アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいフェニルアミノ基又は、無機酸と塩を作っているアンモニウム基又は、アンモニアと塩を作っているカルボキシル基を示す。】

## 【化1】



【式中Xはハロゲン原子を示す。R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は水素原子又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示す。R<sup>4</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいフェニル基を示す。】

## 【化2】



【式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記に同じ。】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は1,2,3-トリアゾール及びその誘導体の新規な合成法に関する。1,2,3-トリアゾール誘導体は、医薬品の原料として或いは印刷や画像処理用の発色剤、染料の中間体として有用である。

## 【0002】

【従来の技術】 従来式(3)で表される1,2,3-トリアゾール誘導体（以下「化合物(3)」という）の製法は、アジド化合物とアセチレンを反応させる方法が一般的である。アジ化水素酸にアセチレンを反応させる方法や、アジド誘導体にアセチレンを反応させ1-置換-

1,2,3-トリアゾールを合成する方法がある。これらの方法では、アジド化合物とアセチレンの安定性と爆発性が問題であり、反応系の防爆コントロールが困難で安全上の問題が大きい。また、1,2,3-トリアゾール環上に置換基を導入する場合は予めアジド化合物やアセチレンに目的の置換基を導入しておかなければならないので、その種類が限定されている。化合物(3)の従来知られている製造法としては、例えばグリオキサールモノオキシムに脱水剤を反応させる方法（特開平6-41092号公報）がある。しかし、この方法では収率が61.6%と低収率である。同様に化合物(2)とアンモニアを使用して直接1,2,3-トリアゾールを合成する方法（特開平5-140121号公報）では、収率が79.7%と低収率である。このように、従来の方法ではいずれも1,2,3-トリアゾールに限定されており、しかも収率も60~80%と低く、安全性にも問題があり工業的に不利な方法である。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は医薬品原料あるいは印刷や画像処理用薬剤の中間体として有用な1,2,3-トリアゾール誘導体を簡便な操作で安全かつ高収率にて製造し得る方法を提供することにある。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は式(1)で表されるアミノ化合物と式(2)で表されるヒドラゾン誘導体を中性あるいは塩基性条件下反応させることを特徴とする式(3)で表される1,2,3-トリアゾール誘導体の製造法に係る。

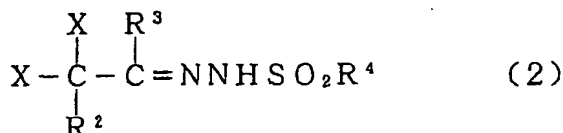
## 【0005】



【式中R<sup>1</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいフェニル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいベンジル基又は、アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいフェニルアミノ基又は、無機酸と塩を作っているアンモニウム基又は、アンモニアと塩を作っているカルボキシル基を示す。】

## 【0006】

## 【化3】

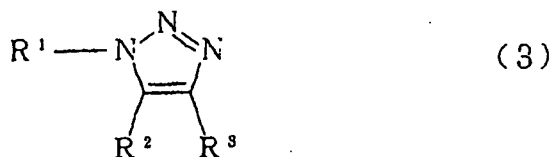


【0007】 【式中Xはハロゲン原子を示す。R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>

は水素原子又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示す。R4はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいフェニル基を示す。]

【0008】

【化4】



〔式中、R1、R2、R3は前記に同じ。〕

【0009】本発明に使用される化合物(1)としては1級アミン類、ヒドラジン類、又は、カルバミン酸アンモニウム塩が挙げられる。本発明で化合物(1)として使用されるアミン類としては、例えば式(1)のR1がハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいフェニル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいベンジル基である化合物が挙げられる。ヒドラジン誘導体としては、式(1)のR1が、アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいフェニルアミノ基又は、無機酸と塩を作っているアンモニウム基である化合物が挙げられる。R1がアンモニアと塩を作っているカルボキシル基である化合物としてはカルバミン酸アンモニウム塩を挙げることができる。R1中のハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができる。低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル基等の炭素数1~4のアルキル基を挙げることができる。低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ基等の炭素数1~4のアルコキシ基を挙げることができる。低級アルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、*t*-ブチルアミノ基等を挙げることができる。無機酸と塩を作っているアンモニウム基としては、臭素酸アンモニウム、塩酸アンモニウム、硫酸アンモニウム、炭酸アンモニウム基等を挙げることができる。アンモニアと塩を作っているカルボキシル基としてはCOONH4を挙げることができる。

【0010】本発明に使用される式(2)のヒドラゾン

誘導体において、Xはハロゲン原子を示す。ハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができる。R2、R3は水素原子又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示す。R4はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を示す。R2、R3、R4中のハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができる。低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル基等の炭素数1~4のアルキル基を挙げることができる。低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ基等の炭素数1~4のアルコキシ基を挙げることができる。化合物(2)の化合物(1)に対する使用量は、0.02~50倍当量が好適である。

【0011】本発明に使用される塩基としては、塩基性のイオン交換樹脂、重炭酸水素ナトリウム、重炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの重炭酸アルカリ、及び炭酸アルカリ、アンモニアまたは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*t*-ブチル基等の低級アルキル基で置換された3級アミン及びそれらの4級アンモニウム塩などが挙げられる。塩基の化合物

(1)に対する使用量は、通常1~100倍当量、好ましくは1~30倍当量である。また、これらの塩基を任意に混合してもかまわない。また、塩基を存在させずに化合物(1)の塩基性を利用して構わない。

【0012】本発明に使用されるイオン交換樹脂としては、ダイヤイオンWK-10、WK-11、WK-20、WA-10、WA-11、WA-20、WA-21、WA-30、アンバーライトIRA-35、IRA-93ZU、IRA-94S、レバチットMP-62、MP-64、AP-49、CA-9222等のものが挙げられるが、その他のものでも塩基性のイオン交換樹脂であれば使用できる。

【0013】本発明に使用される溶媒は、化合物(1)と化合物(2)および塩基性物質をある程度溶解させるもので、かつ反応を阻害しないものであれば任意の溶媒を単独または混合物として使用できる。ただし、イオン交換樹脂は、溶解する必要はない。例えば、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール、プロパノール等の脂肪族アルコール類、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジブロモメタン、クロロホルム、ブロモホルム、四塩化炭素等のハロゲン化溶媒、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロプロ

パン等のニトロアルカン類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、バレロニトリル等のニトリル類、その他の有機溶媒および水が挙げられる。特に、ハロゲン化溶媒と低級アルコールが望ましい。溶媒の使用量は通常化合物(1)に対して1~100倍重量部、好ましくは5~20倍重量部である。

【0014】本発明の反応は、通常常圧で行うが、必要に応じて加圧してもよい。また、反応温度は、通常-20~110℃、好ましくは0~80℃である。本発明における反応時間は、反応温度や基質濃度や当量数などに依存し一概に言えないが、通常0.1~24時間、好ましくは1~8時間である。

【0015】本発明において、化合物(1)と化合物(2)及び塩基性物質の混合方法については特に制限はない。例えば、イオン交換樹脂を使用した場合は、化合物(1)を均一に溶解させ、そこに化合物(2)を溶解させた溶液を加える。ただし、化合物(1)や化合物(2)は、完全に溶解させる必要はない。反応系は、均一系でも、不均一系でも構わない。本発明の反応は、密閉容器あるいは非密閉容器で行い、反応終了後、析出した塩を濾過で除去し、濾液を濃縮後、再結晶化あるいは蒸留あるいはカラムクロマトグラフィーで精製することにより、目的とする化合物(3)を効率的に得ることができる。

#### 【0016】

【実施例】次に実施例および参考例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明は、その趣旨を越えない限り以下の実施例に限定されるものではない。

#### 【0017】参考例1

2,2-ジクロロアセトアルデヒド-p-トルエンスルホニルヒドラゾンの合成  
温度計および攪拌機付きの100ml三口フラスコにp-トルエンスルホニルヒドラジン 41.5gとメタノール 270mlを仕込み、懸濁攪拌下ジクロロアセトアルデヒド 25gを滴下する。このとき発熱が起こるので氷浴で内温を15~25℃に調節する。反応液は透明になった後に懸濁するがその状態で1時間室温で攪拌を続ける。次いで0℃まで冷却し析出した結晶を濾過乾燥すると2,2-ジクロロアセトアルデヒド-p-トルエンスルホニルヒドラゾン35gが得られる。(75%)

#### 【0018】参考例2

1,1-ジクロロアセトン-p-トルエンスルホニルヒドラゾンの合成  
温度計および攪拌機付きの100ml三口フラスコにp-トルエンスルホニルヒドラジン 9.30gとメタノール 70mlを仕込み、懸濁攪拌下1,1-ジクロロアセトン 6.35gを滴下する。このとき発熱が起こるので氷浴で内温を15~25℃に調節する。反応液は透明になった後に懸濁するがその状態で1時間室温で攪拌を続ける。次いで0℃まで冷却し析出した結晶を濾過乾燥すると

1,1-ジクロロアセトン-p-トルエンスルホニルヒドラゾン13.5gが得られる。

#### 【0019】実施例1

1-ベンジル-1,2,3-トリアゾールの合成  
100mlの4つ口フラスコにベンジルアミン 4.28gとメタノール 20mlを仕込み、20℃に調整し攪拌する。参考例1で調製した2,2-ジクロロアセトアルデヒド-p-トルエンスルホニルヒドラゾン 2.81gをメタノール 15mlに懸濁させ滴下する。滴下時に発熱があるので、液温を15~25℃に保ち2時間攪拌を続ける。反応後メタノールを濃縮し、濃縮残渣を塩化メチレンに溶かし析出する塩を濾別する。得られた溶液を濃縮後、展開溶媒として酢酸エチル:ヘキサン=1:1を用いてシリカゲルクロマトを行い目的の1-ベンジル-1,2,3-トリアゾールを1.56g得た(収率98%)。

#### 【0020】実施例2

1,2,3-トリアゾールの合成  
実施例1の製法で得られた1-ベンジル-1,2,3-トリアゾールの反応溶液を濃縮し、濃縮残渣を塩化メチレンに溶かし析出する塩を濾別する。得られた溶液を濃縮し16gの残渣を精製することなく続けて、水素添加を行い、蒸留により1,2,3-トリアゾール 15.5g(収率98%)を得た。

#### 【0021】実施例3

1-ベンジル-4-メチル-1,2,3-トリアゾールの合成  
100mlの4つ口フラスコにベンジルアミン 4.28gとメタノール 20mlを仕込み、20℃に調整し攪拌する。これに参考例2で調製した1,1-ジクロロアセトン-p-トルエンスルホニルヒドラゾン 2.95gをメタノール 15mlに懸濁させ滴下する。滴下時に発熱があるので、液温を15~25℃に保ち2時間攪拌を続ける。反応後メタノールを濃縮し、濃縮残渣を塩化メチレンに溶かし析出する塩を濾別する。得られた溶液を濃縮後、展開溶媒として酢酸エチル:ヘキサン=1:1を用いてシリカゲルクロマトグラフィーで分離を行い目的の1-ベンジル-4-メチル-1,2,3-トリアゾールを1.68g得た(収率97%)。

#### 【0022】実施例4

1-メチル-1,2,3-トリアゾールの合成  
100mlの4つ口フラスコにメチルアミンの40%メタノール溶液 3.10g(メチルアミン 1.24g)とメタノール 20mlを仕込み、20℃に調整し攪拌する。これに参考例1で調製した2,2-ジクロロアセトアルデヒド-p-トルエンスルホニルヒドラゾン 2.81gをメタノール 15mlに懸濁させ滴下する。滴下時に発熱があるので、液温を15~25℃に保ち2時間攪拌を続ける。反応後メタノールを濃縮し、濃縮残渣を塩化メチレンに溶かし析出する塩を濾別する。得られた溶液を濃

縮すると目的の1-メチル-1,2,3-トリアゾールを0.81g得た(収率98%)。

【0023】実施例5

1,2,3-トリアゾールの合成

500mlの4つ口フラスコにカルバミン酸アンモン 31.2gとメタノール 200mlを仕込み20℃に調整し攪拌する。これに参考例1と同様に調製した2,2-ジクロロアセトアルデヒド-p-トルエンスルホニルヒドラゾン 28.1gをメタノール 150mlに懸濁させ滴下する。滴下時に発熱があるので、液温を15~25℃に保ち2時間攪拌を続ける。反応後メタノールを濃縮し、濃縮残渣を減圧蒸留することにより目的の1,2,3-トリアゾールを6.56g得た(収率95%)。

【0024】実施例6

1-フェニルアミノ-1,2,3-トリアゾールの合成

100mlの4つ口フラスコにフェニルヒドラジン 4.3

2gとメタノール 20mlを仕込み、20℃に調整し攪拌する。これに参考例1で調製した2,2-ジクロロアセトアルデヒド-p-トルエンスルホニルヒドラゾン 2.81gをメタノール 15mlに懸濁させ滴下する。滴下時に発熱があるので、液温を15~25℃に保ち2時間攪拌を続ける。反応後メタノールを濃縮し、濃縮残渣を塩化メチレンに溶かし析出する塩を濾別する。得られた溶液を濃縮後、展開溶媒として酢酸エチル：ヘキサン=1：1を用いてシリカゲルクロマトグラフィーで分離を行い目的の1-フェニルアミノ-1,2,3-トリアゾールを1.52g得た(収率95%)。

【0025】

【発明の効果】本発明によれば、医薬品原料あるいは印刷や画像処理用薬剤の中間体として有用な1,2,3-トリアゾール誘導体を簡便な操作で安全かつ高収率にて製造することができる。